



(2,000円)

① 日本国特許庁

公開特許公報

特 許 願 (特許法第18条第1項の
規定による特許出願)

昭和49年 2月 27日

特許庁長官 齋 藤 英 雄 殿

1. 発 明 の 名 称
ビペリジン誘導体の製造法

1' 特許請求の範囲に記載された発明の要

2. 発 明 者

住 所 大分県中津市大字島田字新倉455-1

氏 名 長 暮 邦 彦 (ほか 2 名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名 称 吉 富 製 薬 株 式 会 社

(672) 代表者 吉 富 敏 夫

4. 代 理 人 〒 5 4 1 電話通称先: 吉富製薬株式会社(88頁上中) T E L 270-3531

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士(6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1 通

(2) 委 任 状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

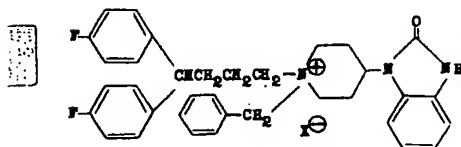
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

ビペリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

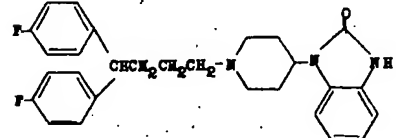
① 一般式



[式中Xは活性エステル残基を示す]で表わされ

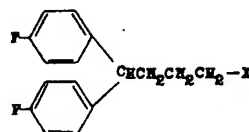
る化合物を脱ベンジル化反応に付すことを特徴と

する式



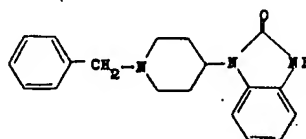
② 化合物の製造法。

③ 一般式

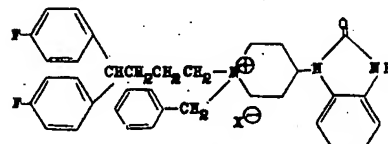


[式中Xは活性エステル残基を示す]で表わされ

る化合物と、式



④ 化合物とを反応させることにより一般式



で表わされる化合物を製造し、次いでこの化合物

を脱ベンジル化反応に付すことを特徴とする式

⑤ 日本分類
16 E431.1

⑥ Int. Cl²
C07D401/04
(C07D401/04
C07D211/58
C07D235/26)



BEST AVAILABLE COPY

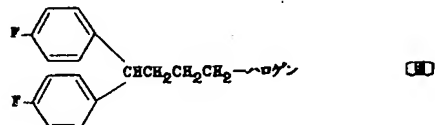
特開 昭50-112373(2)

で表わされるビモジド(一般名)の新規な製造法

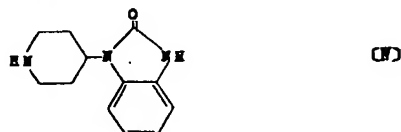
に関する。

式中、Xは活性エステル残基、たとえばハロゲン(Cl、Br、I)、有機スルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシなど)を示す。

従来、ビモジドは、たとえば式



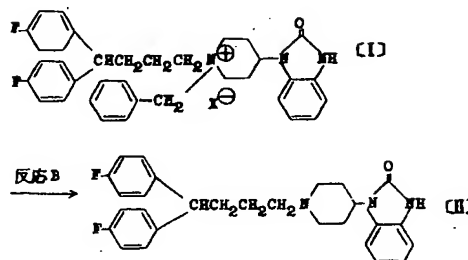
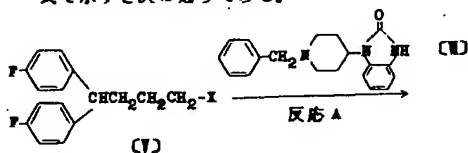
の化合物と、式



の既知化合物を反応させることにより製造されている。

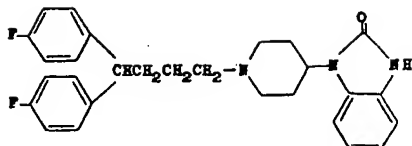
効に有利な方法とは言えない。

本発明者らは鋭意研究の結果、ビモジドの工業的に有利な製造法を完成した。本発明の方法を反応式で示すと次の通りである。



(上記式中のXは前記に定義したものと同一である。)

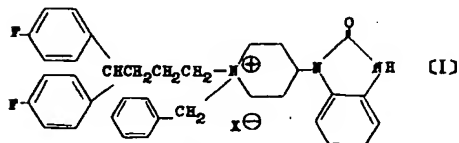
反応Aの四級塩形成反応は無溶媒下あるいは適



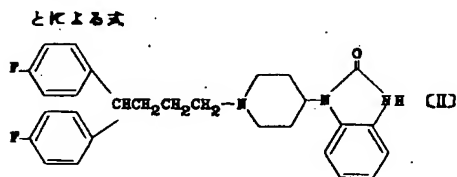
の化合物の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は①一般式

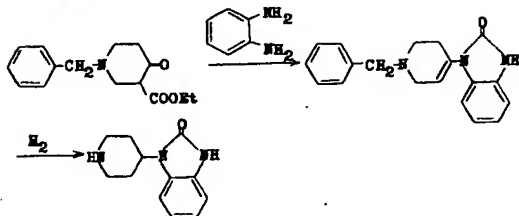


で表わされる四級塩化合物、および②一般式〔I〕の化合物をさらに脱ベンジル化反応に付することによる式

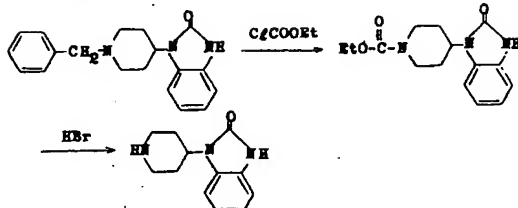


ここで化合物〔II〕は、次の工程図(1)、(2)で表わされる方法により調製されている。

工程図(1)



工程図(2)



工程図(1)では脱ベンジルおよび二重結合の水素の除去に多量の触媒と長時間を要し、また、工程図(2)ではクロル炭酸エチルと反応させた後、酸で処理するという煩雑さが考えられ、かならずしも工

当な溶媒の存在下に、常圧下あるいは必要に応じて加圧下に行なわれる。溶媒の存在下反応を進行させる場合の溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミド、テトラメチレンスルホン(スルホラン)等の非プロトン性中性溶媒等があげられる。更に上述の水溶性溶媒と水とを適当に組合せた含水溶媒として

使用することもできる。反応温度、反応時間などの反応条件は、使用する原料の種類、溶媒を用いるときはその溶媒の種類により、最適な条件を選べばよい。反応は、通常、室温から200℃位までの温度で十数時間から数日間にわたり行なわれる。たとえば、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いた場合、反応を30時間、40~60℃程度の程度で収率よく実施することができる。なお一般式〔I〕においてXがクロル原子を示す場合、この時反応促進剤としてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を使用してもよい。

以下 余 白

なお、化合物〔I〕は必ずしも単離精製する必要はなく、そのまま次の反応Bに供することもできる。

反応Bの脱ベンジル化反応は、接触還元条件下に、あるいはアルカリ水溶液中、チオフェノールで処理、又は溶媒の存在下あるいは無溶媒下に有機第3級アミンで処理することにより進行する。接触還元の方法による場合、一般式〔I〕の四級ベンジル体は工程図(1)での三級ベンジル体より反応性に富み、比較的緩和な条件下で脱ベンジルすることが可能である。反応は、常温常圧下、または常温加圧下で十分に進行しパラジウム系、ニッケル系、白金系の触媒が使用される。

脱ベンジル化反応は、アルカリ水溶液中、チオフェノールを用いるか、又は適当な溶媒の存在下あるいは無溶媒下に、有機第3級アミンを用いる

ことによつても、短時間にかつ好収率で進行する。溶媒としては反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえば、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどが反応を有利に進行させる。有機第3級アミンとしてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、トリエチレンジアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕ウンデセン-7(DBU)、1,5-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノネン-5(DBN)等の脂肪族第3級アミン、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N, N-ジメチルアニリン等の芳香族第3級アミンがあげられ、これら有機第3級アミンは溶媒を兼ねさせることができる。たとえば、前者の場合、水酸化アルカリ金属の1~50%水溶液中、

BEST AVAILABLE COPY

計算量の1.2~2.0倍量のチオフエノールを使用し、後者の場合、計算量の1.2~2.0倍量の第3級アミンを使用し、室温から150℃での反応温度で進行させる。好適には、前者の場合、5%の水酸化ナトリウム水溶液中、計算量の2倍量のチオフエノールを使用し、100~120℃で2時間反応させ、後者の場合、ジメチルホルムアミド中、計算量の2倍量のトリエチレンジアミンを使用し、沸とう水浴上3~4時間反応させる。

かくして得られるビモジドは塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの酸付加塩に導きうる。

以下に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

実施例1

4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル

キソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・ブロマイドの異性体である。

実施例2

4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチルクロライド21g、1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジン19g、ヨウ化カリウム12.5g、ジメチルホルムアミド70mlの混合物を50℃で72時間攪拌する。室温まで冷却し、アセトンを加え、不溶物を除去した後、母液を完全濃縮する。残留する油にアセトンとエーテルの混合溶液を加え充分に冷却する。析出した結晶を採取し、エタノールより再結晶すれば融点19.1~19.2℃の白色結晶として、1-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・ア

ブロマイド32.5g、1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジン30.7g、ジメチルホルムアミド50mlの混合物を42時間、40~50℃に攪拌する。室温まで冷却し、エーテルを加え、析出する油状物をエーテルで数回洗浄する。この油状物をイソプロピルエーテルより結晶化させ、結晶を採取する。この結晶をアセトンにとかし、アセトン可溶部と不溶部に分け、不溶部はエタノールより再結晶すれば融点20.6~20.8℃の結晶[A]が得られる。可溶部は濃縮し、アセトン-酢酸エチルエステル混合溶液より再結晶すれば融点18.6~18.7℃の結晶[B]が得られる。ここに得られた結晶[A]、[B]は元素分析、赤外、核磁気共鳴、質量分析より1-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オ

キソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジンが得られる。

実施例3

1-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・ブロマイド6.3g、チオフエノール2.2g、5%水酸化ナトリウム水溶液20mlの混合物を油浴上100~120℃に3時間加熱し攪拌する。室温まで冷却し、クロロホルムで3回抽出する。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得られる粗結晶をエタノールより再結晶すると、融点20.9~21.2℃の白色結晶として1-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジン(ビモジド)が得られる。

実施例4

BEST AVAILABLE COPY

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)
ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-
ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・アイ
オダイド 6.8 g、トリエチレンジアミン 2.3 g、
ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を沸とう水
浴上 5 時間はげしく撹拌する。室温まで冷却し、



水を加えて、クロロホルムで 3 回抽出する。実施
例 3 と同様に処理すれば融点 209~212℃ の
1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブ
チル]-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾ
リル)ピペリジン(ピモジド)が得られる。

上記実施例と同様にして、X が p-トリルスル
ホニルオキシ、メチルスルホニルオキシルである化
合物(Ⅶ)を用いてピモジドは製造される。

代理人 弁理士 高宮敏



6. 前記以外の発明者

イグナツィオ・ミナマツ

住 所 福岡県東上郡吉富町大字広津 1316

ツダ ヨシ ナオ

氏 名 津 田 宣 直

イグナツィオ・ミナマツ

住 所 福岡県東上郡吉富町大字広津 1316

セト ケン 郎

氏 名 瀬 戸 口 健 郎

BEST AVAILABLE COPY